



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص سریع حل شونده
تیمول برای کاربرد موضعی

توسط:

محمدرسول زنده دل

استاد راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر فریبا شریفی فر

فاطمه گنجه ای زاده



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

**Formulation and physicochemical characterization of Thymol fast
dissolving tablets for topical application**

By:

Mohammad Rasol Zendehdel

Supervisors:

Dr. Mehdi Ansari

Dr. Fariba Sharififar

Dr. Fatemeh Ganjeizadeh



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده داروسازی

اظهارنامه

اینجانب: محمد رسول زنده دل شماره دانشجویی: ۹۰۲۶۱۳۵۵۱ متعهد می شوم

موارد مذکور در این پایان نامه تحت عنوان:

فرمولاسیون و بررسی مضامین فیزیولوژیایی قرص سریع حل شونده
تیمول برین کاربر بر موفی

به راهنمایی: سرکار خانم دکتر/جناب آقای دکتر مهدی انصاری حاصل فعالیت های پژوهشی خود بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان نامه را به عهده می گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان نامه مورد استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان نامه (شامل فرمول ها، توابع کتابخانه ای، نرم افزارها، سخت افزارها و مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوق مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می باشد. استناد به مطالب و نتایج این پایان نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع طبق صلاحدید استاد راهنمای اول در متن پایان نامه اعمال گردیده است.

نام دانشجو:
محمد رسول زنده دل
تاریخ و امضاء:
۱۳۹۹، ۱۲، ۱۷

نام استاد راهنمای اول:
دکتر مهدی انصاری
تاریخ و امضاء:
۱۳۹۹، ۱۲، ۱۷

خلاصه

مقدمه: تیمول یک ترکیب شیمیایی فنلی است که دارای خاصیت ضدباکتریایی بوده و در گیاهانی مانند آویشن وجود دارد. این ترکیب در فراورده‌هایی همچون شربت، قطره و قرص مکیدنی تیمکس، شربت تیمیان، شربت توسیان، برونکوتیدی، تیماسین، محلول خوراکی عصاره تیموس و چندین فراورده ضدسرفه دیگر در بازار دارویی ایران وجود دارد. هدف از این مطالعه فرمولاسیون و بررسی خصوصیات قرص سریع آزاد شونده حاوی ماده خالص تیمول است که می‌تواند به‌صورت موضعی و خوراکی مورد استفاده قرار گیرد.

روش: روش اسپکتروفتومتری برای اندازه‌گیری دارو در فراورده توسعه داده شده و از نظر دقت و صحت مورد ارزیابی قرار گرفت. فرمولاسیون‌های متفاوت قرص سریع آزاد شونده تیمول حاوی مواد کمک‌کننده به حلالیت مای تیمول همچون بتا سیکلودکسترتین و نیز سوپردزانتگرانت مانند سدیم استارچ گلیکولات استفاده شد. خصوصیات همچون انحراف وزن، سختی، فرسایش، زمان باز شدن، پایداری و انحلال فرمولاسیون بهینه مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که تیمول در طول‌موج ۲۷۶ نانومتر با دقت و صحت مناسبی در فراورده قرص قابل‌اندازه‌گیری می‌باشد. فرمولاسیون قرص سریع حل‌شونده دارو در مدت‌زمان کمتر از ۵ دقیقه در محیط آبی باز شده و بیش از ۸۰ درصد محتوای خود را در کمتر از ۳۰ دقیقه آزاد می‌کند. نتایج بررسی پایداری دارو نیز حاکی از آن است که فراورده در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد بیش از ۶ ماه پایدار بوده بنابراین در دمای محیط تا دو سال پایدار است.

نتیجه گیری: به طور کلی می توان نتیجه گرفت قرص سریع آزاد شونده این دارو می تواند جایگزین

مناسبی برای فرم های محلول و مایع بوده می تواند به صورت محلول تهیه شده و برای مصرف خوراکی

و موضعی مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: تیمول، قرص سریع حل شونده، محلول موضعی.

Abstract

Introduction: Thymol is a phenolic chemical compound that has antibacterial properties and is found in plants such as thyme. Thymol is present in products such as syrup, drop and lozenge of Thymex[®], Thymian[®] syrup, Tussian[®] yrup, Broncho TD[®], Thymacin[®], oral solution of thymus extract and several other cough products present in Iranian market. The main aim of this study was to formulate and evaluate the properties of rapidly releasing tablets containing pure thymol, which can be used topically and orally.

Method: Spectrophotometric method for drug measurement in the product was developed and its precision and accuracy was evaluated. Various formulations of fast-release thymol tablets containing excipients that contribute to the solubility of thymol such as beta-cyclodextrin and superdisintegration agents such as sodium starch glycolate were used. Properties like weight variation, hardness, friability, disintegration time, stability and dissolution of the optimal formulation were evaluated.

Results: The results showed that thymol can be measured at maximum wavelength of 276 nm with acceptable precision and accuracy in the tablet product. The rapidly dissolving tablet formulation of the drug disintegrated in less than 5 minutes in aqueous medium and releases more than 80% of its contents in less than 30 minutes. The results of stability study also indicated that the product was stable at 40 °C for more than 6 months, that can be concluded that it would be stable at ambient temperature for up to two years.

Conclusion: In general, it can be concluded that the rapidly dissolving tablet of thymol can be a suitable alternative to solutions and liquid forms of the drug which can be prepared as a solution and used orally or topically.

Keywords: Thymol, Fast Dissolving Tablet, Topical Solution

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
خلاصه.....	I
Abstract.....	III
فهرست مطالب.....	IV
فهرست جدول‌ها.....	VIII
فهرست شکل‌ها.....	X
فهرست نمودارها.....	XI

فصل اول: مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف.....	۲
۲-۱- تیمول.....	۴
۱-۲-۱- کاربرد تیمول.....	۴
۲-۲-۱- خواص ضدباکتریایی تیمول.....	۵
۳-۱- قرص سریع حل‌شونده.....	۶
۱-۳-۱- مزایای قرص سریع حل‌شونده.....	۷
۲-۳-۱- معایب قرص سریع حل‌شونده.....	۸
۳-۳-۱- معیارهای انتخاب دارو.....	۸
۴-۳-۱- معیارهای انتخاب مواد قرص‌های سریع حل‌شونده.....	۹
۵-۳-۱- مکانیسم قرص‌های سریع حل‌شونده.....	۹
۴-۱- محلول موضعی داخل دهانی.....	۱۰

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

- ۱-۲- مواد مورد استفاده ۱۲
- ۲-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده ۱۳
- ۳-۲- شناسایی ماده تیمول ۱۳
- ۴-۲- رسم منحنی استاندارد ۱۳
- ۲-۴-۱- روش اسپکتروفتومتری برای تعیین طول‌موج جذبی تیمول ۱۳
- ۲-۴-۲- رسم منحنی کالیبراسیون با روش اسپکتروفتومتری برای تعیین غلظت تیمول ۱۴
- ۲-۵- بررسی دقت روش ۱۴
- ۲-۶- بررسی صحت روش ۱۵
- ۲-۷- تهیه قرص تیمول ۱۵
- ۲-۸- تعیین بیشینه طول‌موج (λ_{\max}) در رسم منحنی استاندارد ۱۷
- ۲-۹- بررسی شکل ظاهری فرمولاسیون ۱۷
- ۲-۱۰-۱- تعیین مشخصات فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون های تهیه شده ۱۸
- ۲-۱۰-۱-۱- بررسی انحراف وزن قرص بر حسب میل گرم ۱۸
- ۲-۱۰-۲- بررسی سختی قرص ۱۸
- ۲-۱۰-۳- بررسی فرسایش قرص ۱۸
- ۲-۱۰-۴- بررسی قطر قرص ۱۸
- ۲-۱۰-۵- بررسی یکنواختی قرص ۱۹
- ۲-۱۱- بررسی آزادسازی قرص سریع حل‌شونده تیمول از فرمولاسیون در زمان‌های مختلف ۱۹

۱۲-۲- بررسی پایداری..... ۱۹

فصل سوم: نتایج

۱-۳- نتایج مربوط به طیف FTIR تیمول..... ۲۲

۲-۳- نتایج تعیین بیشینه جذب (λ_{\max}) و رسم منحنی استاندارد..... ۲۳

۳-۳- بررسی دقت روش..... ۲۴

۱-۳-۳- دقت در یک روز..... ۲۵

۲-۳-۳- دقت در روزهای مختلف..... ۲۵

۴-۳- بررسی صحت روش..... ۲۶

۵-۳- فرمولاسیون ساخته شده..... ۲۶

۶-۳- بررسی خصوصیات ظاهری و فیزیکی فرمولاسیون قرص..... ۲۷

۷-۳- نتایج مربوط به وزن قرص..... ۲۹

۸-۳- نتایج مربوط به بررسی سختی قرص..... ۲۹

۹-۳- نتایج مربوط به فرسایش قرص..... ۳۰

۱۰-۳- نتایج مربوط به قطر قرص..... ۳۰

۱۱-۳- نتایج مربوط به یکنواختی محتوای قرص..... ۳۱

۱۲-۳- نتایج بررسی آزادسازی قرص سریع حل شونده تیمول از فرمولاسیون در زمانهای

مختلف..... ۳۱

۱۳-۳- بررسی پایداری در مدت زمان ۶ ماه..... ۳۲

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۴-۱- بحث ۳۶

۴-۲- نتیجه گیری ۳۷

۴-۳- پیشنهادات ۳۷

منابع

منابع ۳۹

منابع

- [1] Evans JD, Martin SA. Effects of thymol on ruminal microorganisms. **Curr Microbiol** 2000;41:336-40.
- [2] Ma L, Yao L. Antiviral effects of plant-derived essential oils and their components: an updated review. **Molecules** 2020; 25:2627.
- [3] Lucia A, Toloza AC, Fanucce M, Fernandez-Pena L, Ortega F, Rubio RG, *et al.* Nanoemulsions based on thymol-eugenol mixtures: characterization, stability and larvicidal activity against *Aedes aegypti*. **Bull Insectol** 2020; 73:153-60.
- [4] Tao F, Hill LE, Peng Y, Gomes CL. Synthesis and characterization of β -cyclodextrin inclusion complexes of thymol and thyme oil for antimicrobial delivery applications. **Food Sci Technol** 2014; 59:247-55.
- [5] Ramos M, Beltran A, Fortunati E, Peltzer M, Cristofaro F, Visai L, *et al.* Controlled release of thymol from poly(lactic acid)-based silver nanocomposite films with antibacterial and antioxidant activity. **Antioxidants** 2020;9:395.
- [6] Xu J, Zhou F, Ji B-P, Pei R-S, Xu N. The antibacterial mechanism of carvacrol and thymol against *Escherichia coli*. **Lett App Microbiol** 2008; 47:174-9.
- [7] Didry N, Dubreuil L, Pinkas M. Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde and eugenol on oral bacteria. **Pharm Act Helve** 1994;69:25-8.
- [8] Kumar I, Chaudhary D, Thakur B, Pandit V. Formulation and evaluation of piroxicam fast dissolving tablets using direct compression and sublimation method. **J Drug Deliv Ther** 2020;10:17-25.
- [9] Sharma A, Bansal M. Design, development & characterization of fast dissolving tablet of carvedilol. **Int J Med Bio Studi** 2020;4.
- [10] Marchese A, Orhan IE, Daglia M, Barbieri R, Di Lorenzo A, Nabavi SF, *et al.* Antibacterial and antifungal activities of thymol: A brief review of the literature. **Food Chem** 2016; 210:402-14.
- [11] Salehi B, Mishra AP, Shukla I, Sharifi-Rad M, Contreras MdM, Segura-Carretero A, *et al.* Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. **Phytother Res** 2018; 32:1688-706.
- [12] Simon JE, Quinn J, Murray RG. Basil: a source of essential oils. **Adv New Crop** 1990; 1:484-9.

- [13] Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, Bianchi T, Bordoni L, Marabini L. Anti-inflammatory activity of thymol: inhibitory effect on the release of human neutrophil elastase. **Pharmacol** 2006;77:130-6.
- [14] Marino M, Bersani C, Comi G. Antimicrobial activity of the essential oils of *Thymus vulgaris* L. measured using a bioimpedometric method. **J Food Prot** 1999;62:1017-23.
- [15] Olasupo N, Fitzgerald D, Gasson M, Narbad A. Activity of natural antimicrobial compounds against *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar typhimurium. **Lett Appl Microbiol** 2003;37:448-51.
- [16] Chauhan V, Kumar K, Teotia D. Fast dissolving tablets: a promising approach for drug delivery. **UJPR** 2017;2:51-7.
- [17] Naikwade JT, Patil VV, Katkade MH, Thorat VD, Ansari T, Vaidya CR. Formulation & evaluation of fast dissolving tablets of amlodipine besylate by using co-processed superdisintegrants. **J Pharm Res Int** 2013;3:865-79.
- [18] Hemraj R, Agarwal D, Choudhary L, Jain A. Fast dissolving tablets-a novel approach. **Asian J Pharm** 2020;8:97-103.
- [19] Reddy L, Ghosh B. Fast dissolving drug delivery systems: A review of the literature. **J Pharm Sci** 2002;64:331-6.
- [20] RADA SK, Kumari A. Fast dissolving tablets: waterless patient compliance dosage forms. **J Drug Deliv Ther** 2019;9:303-17.
- [21] Masih A, Kumar A, Singh S, Tiwari AK. Fast dissolving tablets: A review. **Int J Curr Pharm Res** 2017;9:8-18.
- [22] Agrawal V, Rajurkar R, Thonte S, Ingale R. Fast disintegrating tablet as a new drug delivery system: a review. **Pharmacophore** 2011;2:1-8.
- [23] Chang R-K, Guo X, Burnside BA, Couch RA. Fast-dissolving tablets. **Pharm Tech** 2000;24:52.
- [24] Watanabe Y, Koizumi K, Zama Y, Kiriya M, Matsumoto Y, Matsumoto M. New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant. **Bio Pharm Bull** 1995;18:1308-10.
- [25] Singh J, Walia M, Harikumar S. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of rosuvastatin. **J Drug Deliv Therap** 2014;4:173-81.

- [26] Kuno Y, Kojima M, Ando S, Nakagami H. Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols. **J Control Release** 2005; 105:16-22.
- [27] Remington J. Solutions, emulsions, suspensions, and extracts. **J Pharm Pract** 1995; 2:1495-523.
- [28] Jain C, Naruka P. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of valsartan. **Int J Pharm Pharm Sci** 2009;1:219-26.
- [29] Wang L-H, Zhang Z-H, Zeng X-A, Gong D-M, Wang M-S. Combination of microbiological, spectroscopic and molecular docking techniques to study the antibacterial mechanism of thymol against *Staphylococcus aureus*: membrane damage and genomic DNA binding. **Anal Bioanal Chem** 2017;409:1615-25.
- [30] Kamble Sharad K, Shinde Sunita S. Design and development of fast dissolving tablet of gliclazide. **J Dev Drugs** 2017;6:1000177.
- [31] Gunda RK, Kumar JNS. Formulation development and evaluation of moxifloxacin. HCL fast dissolving tablets. **Pharm Methods** 2017;8:160-7.
- [32] El-Shenawy AA, Ahmed MM, Mansour HF, Abd El Rasoul S. Torsemide fast dissolving tablets: development, optimization using Box–Bhenken design and response surface methodology, *in vitro* characterization, and pharmacokinetic assessment. **AAPS Pharm Sci Tech** 2017; 18:2168-79.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای محمدرسلول زنده دل دانشجوی داروسازی ورودی ۹۰ به شماره ۱۲۶۱
تحت عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص سریع حل شونده تیمول برای کاربرد موضعی

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر فریبا شریفی فر

دکتر فاطمه گنجه ای زاده

استاد (اساتید) مشاور:

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر غلامرضا دهقان

۲- دکتر صالحه صبوری

در تاریخ ۹۹/۱۱/۲۹ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹,۴۶
(با حروف) نوزده و سه و سه دهم به تصویب رسید.

دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده

محمدرضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه

